

PCT/JP 03/08079

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

26.06.03

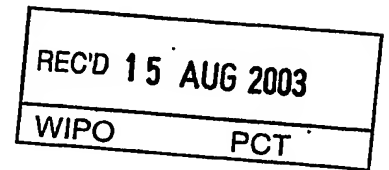
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 2 年 6 月 2 6 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 1 8 5 7 0 7  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 2 - 1 8 5 7 0 7 ]

出 願 人  
Applicant(s): 協和醗酵工業株式会社

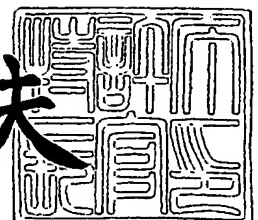


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 7 月 3 1 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 H13-1844K7

【提出日】 平成14年 6月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D215/50  
C07D215/52  
C07D215/54  
C07D221/18  
A61K 31/47

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 小坂田 直人

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 春岡 素子

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 池田 顕

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 土岐 眞一郎

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 宮地 宏昌

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 島田 純一

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代表者】 平田 正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

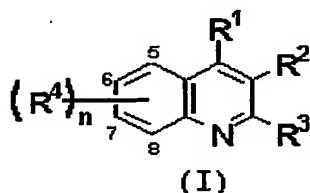
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ホスホジエステラーゼ阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式(I)

【化 1】



【式中、nは1～4の整数を表し、

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、-C(=Y)R<sup>9</sup> (式中、Yは酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>9</sup>は水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す)、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、

R<sup>2</sup>は水素原子、アミノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、mは0～2の整数を表す)、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、

R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>がそれぞれの根元の2つの炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の縮合環を形成し、

R<sup>4</sup>は水素原子、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、-S(O)<sub>ma</sub>R<sup>12a</sup> (式中、R<sup>12a</sup>およびmaはそれぞれ前記R<sup>12</sup>およびmと同義である)、-C(=Y<sup>1</sup>)R<sup>9a</sup> (式中、Y<sup>1</sup>およびR<sup>9a</sup>はそれぞれ前記YおよびR<sup>9</sup>と同義である)、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、nが2以上

の整数であるとき、それぞれの $R^4$ は同一でも異なってもよい] で表されるキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするホスホジエステラーゼ10A (PDE10A) 阻害剤。

【請求項2】  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-C(=Y)R^9$  (式中、Yおよび $R^9$ はそれぞれ前記と同義である)、シアノまたはアミノであり、 $R^2$ が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項1記載のPDE10A阻害剤。

【請求項3】  $R^1$ がメチル、ヒドロキシメチル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、シアノまたはアミノである請求項1記載のPDE10A阻害剤。

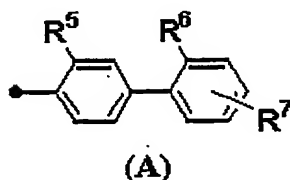
【請求項4】  $R^3$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である請求項1～3のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。

【請求項5】  $R^3$ が置換もしくは非置換のビフェニルまたは置換もしくは非置換のピペラジニルである請求項1～3のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。

【請求項6】  $R^3$ が置換もしくは非置換のビフェニル-4-イルまたは置換もしくは非置換のピペラジン-1-イルである請求項1～3のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。

【請求項7】  $R^3$ が一般式(A)

【化2】



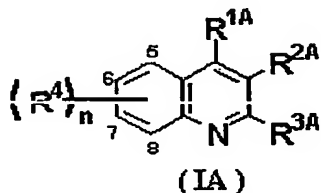
[式中、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アリール、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す] あるいは4位に置換基として置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジン-1-イルである請求項1～3のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。

【請求項8】  $n$ が1であり、 $R^4$ がハロゲンである請求項1～7のいずれか

に記載の PDE 10A 阻害剤。

【請求項 9】 一般式 (IA)

【化 3】



[式中、n および R<sup>4</sup> はそれぞれ前記と同義であり、

R<sup>1A</sup> は低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、-C(=Y)R<sup>9A</sup> (式中、Y は前記と同義であり、R<sup>9A</sup> は水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す)、シアノ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、

R<sup>2A</sup> はアミノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup> および m はそれぞれ前記と同義である)、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、

R<sup>3A</sup> は置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールを表すか、または R<sup>2A</sup> と R<sup>3A</sup> がそれぞれの根元の 2 つの炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換のベンゼン環と縮合したシクロアルカンを形成するが、

ただし、R<sup>1A</sup> がヒドロキシメチルまたは -C(=O)R<sup>9B</sup> (式中、R<sup>9B</sup> は水素原子、エチルオキシ、n-プロピルアミノまたはジエチルアミノを表す) であるとき、R<sup>3A</sup> は 4-シクロヘキシルフェニルではなく、

R<sup>1A</sup> がヒドロキシメチルまたは -C(=O)R<sup>9C</sup> (式中、R<sup>9C</sup> はメトキシ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す) であり、かつ R<sup>2A</sup> がカルボキシエチルまたはメトキシカルボニルエチルであるとき、R<sup>3A</sup> は 4-(2-フルオロフェニル)フェニルまたはビフェニル-4-イルではなく、

R<sup>1A</sup> がヒドロキシメチルまたは -C(=O)R<sup>9D</sup> (式中、R<sup>9D</sup> はアミノまたは低級アルコキシを表す) であり、かつ R<sup>2A</sup> がメチルであるとき、R<sup>3A</sup> はビフェニル-4-イルではない] で表されるキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 10】 R<sup>3A</sup> が置換もしくは非置換のビフェニリルまたは置換もし

くは非置換のピペラジーン-1-イルである請求項9記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項11】  $R^{3A}$ が置換もしくは非置換のビフェニリルあるいは4位に置換基として置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジーン-1-イルである請求項9記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項12】  $R^{3A}$ が4位に置換基として置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジーン-1-イルである請求項9記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項13】  $R^{1A}$ が低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、 $-C(=O)R^{9E}$  (式中、 $R^{9E}$ は低級アルキルまたは低級アルコキシを表す) またはシアノであり、 $R^{2A}$ が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項9～12のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項14】  $R^{1A}$ がメチル、ヒドロキシメチル、アセチル、メトキシカルボニルまたはシアノである請求項9～13のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項15】  $n$ が1であり、 $R^4$ がハロゲンである請求項9～14のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項16】 請求項9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10A阻害剤。

【請求項17】 請求項9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10Aの機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤。

【請求項18】 請求項9～15のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するジスキネジアの治療および／または予防剤。

【請求項19】 PDE10A阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するジスキネジアの治療および／または予防剤。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、ホスホジエステラーゼ10A（以下、PDE10Aと表記する）阻害作用を示し、PDE10Aの機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病等の神経疾患、ジスキネジア、性機能不全、糖尿病、虚血性心疾患、高血圧、炎症性疾患、消化器疾患、アレルギー性疾患、骨粗鬆症、痛み、悪性腫瘍等）に対する予防および／または治療に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10A阻害剤に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

環状ヌクレオチドは、例えばG蛋白質共役型受容体（GPCR）からの刺激等、多くの細胞外刺激に対する細胞応答を仲介することが知られている。ホスホジエステラーゼ（PDE）は、例えば3',5'-環状アデノシンモノホスフェート（cAMP）、3',5'-環状グアノシンモノホスフェート（cGMP）等の環状ヌクレオチドを加水分解することで、細胞内のこれら環状ヌクレオチドの濃度調節に重要な役割を果たしている〔ファーマコロジー・アンド・セラピューティクス（Pharmac. Ther.）, 51巻, 13頁（1991年）〕。

**【0003】**

脊椎動物の組織から、環状ヌクレオチドを加水分解する多くのPDEが見出されており〔トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス（Trend. Pharmacol. Sci.）, 11巻, 150頁（1990年）、フィジオリジカル・レビュー（Physiol. Rev.）, 75巻, 725頁（1995年）、アーカイブス・オブ・バイオケミストリー・アンド・バイオフィジックス（Arch. Biochem. Biophys.）, 322巻, 1頁（1995年）、キドニー・インターナショナル（Kidney International）, 55巻, 29頁（1999年）〕、これらは現在までに生化学的特性、酵素学的特性、さらには対応するcDNAのクローン化によるアミノ酸配列の相同性、阻害剤への感受性等により、11種類のファミリー（PDE1～PDE11）に分類されている。PDEサ



ブタイプまたはアイソフォーム特異的なアゴニストもしくはアンタゴニストは、細胞内環状ヌクレオチド量の変動が関与している多種類の疾患に対して、予防的および／または治療的な効果が期待されている。

#### 【0004】

それらのうちのひとつである PDE 10 A は、例えば線条体、精巣、腎臓、甲状腺、下垂体腺、視床、小脳、心臓、肺、胎盤等の多くの組織、臓器、大動脈平滑筋細胞、大動脈内皮細胞等の細胞、肺小細胞癌、乳癌、大腸癌等の癌細胞等に、その mRNA の発現が認められていることから、これらの細胞、組織、臓器等に関わる疾患に関与している可能性が指摘されている [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.), 274 巻, 18438 頁 (1999 年)、ジーン (Gene), 234 巻, 109 頁 (1999 年)、WO 01/29199、特開 2001-161379 号公報]。

#### 【0005】

PDE 10 A の遺伝子はヒト第 6 染色体の 6. q 2 6 領域にマップされている [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.), 274 巻, 18438 頁 (1999 年)]。この領域は、例えば若年発症パーキンソン病 [アメリカン・ジャーナル・オブ・ヒューマン・ジェネティックス (Am. J. Hum. Genet.), 63 巻, 80 頁 (1998 年)]、インスリン依存性糖尿病 [ネイチャー (Nature), 371 頁, 130 頁 (1994 年)] 等の遺伝性の疾患に関連している。また、この領域では、例えばバーキットリンパ腫、星状細胞腫、胃癌、甲状腺腫、卵巣癌等で異型接合性の消失 (loss of heterozygosity) が観察されており [ジーンズ、クロモゾームス・アンド・キャンサー (Genes, Chromosomes & Cancer), 9 巻, 13 頁 (1994 年)、ニューロロジイ (Neurology), 44 巻, 533 巻 (1994 年)、ジーンズ、クロモゾームス・アンド・キャンサー (Genes, Chromosomes & Cancer), 14 巻, 28 頁 (1995 年)、キャンサー・リサーチ (Cancer Res.), 56 巻, 599 頁 (1996 年)、キャンサー・リサーチ (Cancer Res.), 56 巻, 5586 頁 (1996 年)]、この領域での癌抑制遺伝子等の存在が示唆されている。加えて、PDE 10 A の遺伝子の変異がこれらの遺伝子異常に関与している可能性も考えられる。

#### 【0006】

また、線条体における PDE10A の mRNA の強い発現やその酵素活性の存在から、この酵素が、例えばパーキンソン病、ハンチントン病等の発症や病態の進展、L-ドーパ (L-DOPA ; L-3,4-dihydroxyphenylalanine) の長期投与により惹起されるジスキネジア等に関与している可能性が考えられる。例えば、ハンチントン病のモデルマウスの線条体において、PDE10A の mRNA 発現が正常マウスと異なることが報告されている (WO 01/24781)。

#### 【0007】

さらに、PDE10A は cGMP から GMP への加水分解を触媒し、この加水分解酵素が海綿体に存在することから、PDE10A 阻害剤は、例えば男性の勃起障害、女性の性機能不全等を改善する可能性が考えられる (特開2000-23682号公報)。

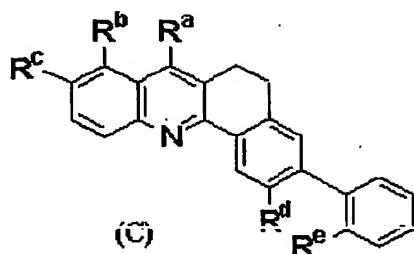
また、例えばパーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病等の神経疾患、ジスキネジア、性機能不全、糖尿病、虚血性心疾患、高血圧、炎症性疾患、消化器疾患、アレルギー性疾患、骨粗鬆症、痛み、悪性腫瘍等の環状ヌクレオチドを介したシグナル伝達の異常がそれらの発症および／または病態の進展に関与している可能性のある疾患を予防および／または治療するために、その疾患に関与する PDE のサブタイプ、アイソフォーム等に対して選択的なアゴニスト、アンタゴニストの開発が求められている。つまり、非特異的な薬剤では、予防および／または治療目的とする組織や細胞以外への影響が生じることが懸念される。そのような観点から、PDE10A に選択性を有する阻害剤 (PDE10A 阻害剤) は、PDE10A 機能亢進に由来する各種疾患に対する予防および／または治療に有用であり、副作用を軽減した治療薬としての可能性が期待される。

#### 【0008】

一方、一般式(C)

#### 【0009】

## 【化4】



## 【0010】

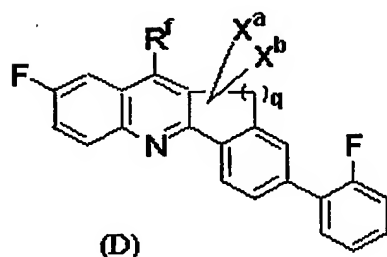
(式中、R<sup>a</sup>はカルボキシ等を表し、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>は同一または異なって、メチル、エチル、水素原子、フッ素原子等を表し、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>は水素原子を表すかまたはR<sup>d</sup>とR<sup>e</sup>が一緒になって硫黄原子を表す) で表されるキノリンカルボン酸誘導体が、癌化学療法剤(特開平2-233661号公報)、免疫抑制剤(WO 92/00739)として有用であることが知られている。

## 【0011】

また、一般式(D)

## 【0012】

## 【化5】



## 【0013】

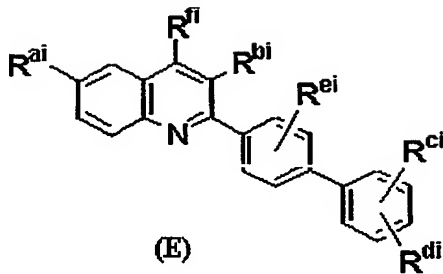
(式中、R<sup>f</sup>はカルボキシ等を表し、X<sup>a</sup>およびX<sup>b</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル等を表し、qは1～4の整数を表す) で表される四環系キノリンカルボン酸誘導体(特開平10-231289号公報)が知られており、溶血班形成細胞での抗体産生を抑制する作用およびアジュバント関節炎に対する予防効果を有すること(WO 93/22286)が報告されている。

## 【0014】

さらに、一般式(E)

【0015】

【化6】



【0016】

(式中、 $R^{ai}$ はフッ素原子等を表し、 $R^{bi}$ はメチル等を表し、 $R^{ci}$ 、 $R^{di}$ および $R^{ei}$ は同一または異なって、ハロゲン、水素原子等を表し、 $R^{fi}$ はカルボキシもしくはその無機塩を表す) で表される4-キノリンカルボン酸誘導体が知られている。この4-キノリンカルボン酸誘導体は、例えばジヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤 [WO 01/24785、ファーマシューティカルリサーチ (Pharm. Res.) , 15巻, 286頁 (1998年)、バイオケミカル・ファーマコロジー (Biochem. Pharmacol.) , 40巻, 709頁 (1990年)、同, 56巻, 1053頁 (1998年)]、カリウムチャンネルオープナー (特開平8-3144号公報)、免疫抑制剤 [特開平1-313428号公報、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. Med. Chem. Lett.) , 5巻, 1549頁 (1995年)、WO 91/19498、WO 97/42953]、抗腫瘍剤 (米国特許4680299号公報、特開平2-121923号公報、特開昭60-42367号公報)、抗炎症剤 [ジャーナル・オブ・リウマトロジー (J. Rheumatol.) , 18巻, 855頁 (1991年)]、抗ウイルス剤 [アンティヴィラル・リサーチ (Antiviral. Res.) , 20巻, 71頁 (1993年)、WO 01/24785]、皮膚、粘膜上皮疾患治療剤 (特開平2-72163号公報) 等として報告されている。

【0017】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、PDE10A阻害作用を示し、PDE10Aの機能亢進に由来する各種疾患 (例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病等の神経疾患、ジスキネジア、性機能不全、糖尿病、虚血性心疾患、高血圧、炎症性疾患、消化器疾患、アレルギー性疾患、骨粗鬆症、痛み、悪性腫瘍等) に対

する予防および／または治療に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する PDE10A 阻害剤を提供することにある。  
また別の目的としては、PDE10A の機能亢進に由来する各種疾患に対する予防および／または治療に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

## 【0018】

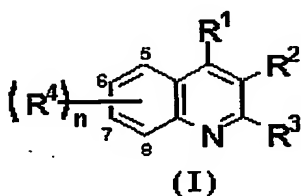
## 【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の(1)～(19)に関する。

## (1) 一般式(I)

## 【0019】

## 【化7】



## 【0020】

式中、nは1～4の整数を表し、

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、-C(=Y)R<sup>9</sup> (式中、Yは酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>9</sup>は水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す)、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、

R<sup>2</sup>は水素原子、アミノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、mは0～2の整数を表す)、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、

R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換

もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^2$ と $R^3$ がそれぞれの根元の2つの炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の縮合環を形成し、

$R^4$ は水素原子、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、 $-S(O)_{ma}R^{12a}$  (式中、 $R^{12a}$ および $ma$ はそれぞれ前記 $R^{12}$ および $m$ と同義である)、 $-C(=Y^1)R^{9a}$  (式中、 $Y^1$ および $R^{9a}$ はそれぞれ前記 $Y$ および $R^9$ と同義である)、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、 $n$ が2以上の整数であるとき、それぞれの $R^4$ は同一でも異なってもよい] で表されるキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするホスホジエステラーゼ10A (PDE10A) 阻害剤。

#### 【0021】

(2)  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-C(=Y)R^9$  (式中、 $Y$ および $R^9$ はそれぞれ前記と同義である)、シアノまたはアミノであり、 $R^2$ が置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(1)記載のPDE10A阻害剤。

(3)  $R^1$ がメチル、ヒドロキシメチル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、シアノまたはアミノである上記(1)記載のPDE10A阻害剤。

#### 【0022】

(4)  $R^3$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である上記(1)～(3)のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。

(5)  $R^3$ が置換もしくは非置換のビフェニルまたは置換もしくは非置換のピペラジニルである上記(1)～(3)のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。

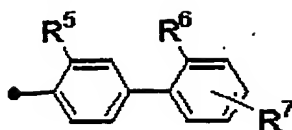
(6)  $R^3$ が置換もしくは非置換のビフェニル-4-イルまたは置換もしくは非置換のピペラジン-1-イルである上記(1)～(3)のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。

#### 【0023】

(7)  $R^3$ が一般式(A)

#### 【0024】

## 【化8】



(A)

【0025】

[式中、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アリール、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す]あるいは4位に置換基として置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジン-1-イルである上記(1)～(3)のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。

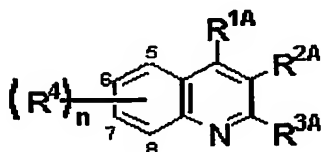
【0026】

(8)  $n$ が1であり、 $R^4$ がハロゲンである上記(1)～(7)のいずれかに記載のPDE10A阻害剤。

(9) 一般式(IA)

【0027】

## 【化9】



(IA)

【0028】

[式中、 $n$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義であり、

$R^{1A}$ は低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、 $-C(=Y)R^{9A}$  (式中、 $Y$ は前記と同義であり、 $R^{9A}$ は水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す)、シアノ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、

$R^{2A}$ はアミノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、 $-S(O)_m R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ および $m$ はそれぞれ前記と同義であ

る)、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表し、  
R<sup>3A</sup>は置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールを表すか、またはR<sup>2A</sup>とR<sup>3A</sup>がそれぞれの根元の2つの炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のベンゼン環と縮合したシクロアルカンを形成するが、  
ただし、R<sup>1A</sup>がヒドロキシメチルまたは-C(=O)R<sup>9B</sup> (式中、R<sup>9B</sup>は水素原子、エチルオキシ、n-プロピルアミノまたはジエチルアミノを表す) であるとき、R<sup>3A</sup>は4-シクロヘキシルフェニルではなく、  
R<sup>1A</sup>がヒドロキシメチルまたは-C(=O)R<sup>9C</sup> (式中、R<sup>9C</sup>はメトキシ、アミノ、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す) であり、かつR<sup>2A</sup>がカルボキシエチルまたはメトキシカルボニルエチルであるとき、R<sup>3A</sup>は4-(2-フルオロフェニル)フェニルまたはビフェニル-4-イルではなく、  
R<sup>1A</sup>がヒドロキシメチルまたは-C(=O)R<sup>9D</sup> (式中、R<sup>9D</sup>はアミノまたは低級アルコキシを表す) であり、かつR<sup>2A</sup>がメチルであるとき、R<sup>3A</sup>はビフェニル-4-イルではない] で表されるキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0029】

(10) R<sup>3A</sup>が置換もしくは非置換のビフェニリルまたは置換もしくは非置換のピペラジン-1-イルである上記(9)記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(11) R<sup>3A</sup>が置換もしくは非置換のビフェニリルまたは4位に置換基として置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジン-1-イルである上記(9)記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0030】

(12) R<sup>3A</sup>が4位に置換基として置換もしくは非置換のアリールを有するピペラジン-1-イルである上記(9)記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(13) R<sup>1A</sup>が低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、-C(=O)R<sup>9E</sup> (式中、R<sup>9A</sup>は低級アルキルまたは低級アルコキシを表す) またはシアノであり、R<sup>2A</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(9)~(12)のいずれかに記載のキノリ



ン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0031】

(14)  $R^{1A}$ がメチル、ヒドロキシメチル、アセチル、メトキシカルボニルまたはシアノである上記(9)～(13)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(15)  $n$ が1であり、 $R^4$ がハロゲンである上記(9)～(14)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0032】

(16) 上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10A阻害剤。

(17) 上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10Aの機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤。

【0033】

(18) 上記(9)～(15)のいずれかに記載のキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するジスキネジアの治療および／または予防剤。

(19) PDE10A阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するジスキネジアの治療および／または予防剤。

【0034】

【発明の実施の形態】

一般式(I)および(IA)の各基の定義において、

(i)低級アルキル、低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1～10のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等があげられる。なお、ジ低級アルキルアミノにおける2つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

(ii)シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

(iii)ヒドロキシ低級アルキルのアルキレン部分は、上記低級アルキル(i)から水素原子を1つ除いたものと同義である。

(iv)低級アルカノイルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1～7のアルカノイル、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等があげられる。

(v)アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリール、具体的にはフェニル、ナフチル、アントリル等があげられる。

(vi)複素環基としては、脂環式複素環基および芳香族複素環基があげられる。

#### 【0035】

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、2-オキソベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチルリジニル、キノキサリニル、ピロリル、ピラゾリル、キナゾリニル、シンノリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チエニル、フリル等があげられる。

#### 【0036】

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ば

れる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等があげられ、具体的にはピロリジニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ピラニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、インドリニル等があげられる。

(vii)ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

(viii)それぞれの根元の2つの炭素原子と一緒に形成される縮合環としては、例えばベンゼン環と縮合したシクロアルカン等があげられる。

#### 【0037】

ベンゼン環と縮合したシクロアルカンのシクロアルカン部分としては、例えば炭素数5~8のシクロアルカン、具体的にはシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等があげられ、ベンゼン環と縮合したシクロアルカンとしては、具体的にはインダン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン等があげられる。

(ix)置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換シクロアルキルおよび置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^{10}R^{11}$  (式中、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す) 等があげられる。また、置換位置は特に限定されない。

#### 【0038】

ここで示した、ハロゲン、シクロアルキル、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分、低級アルカノイル、アリールならびに複素環基は、それぞれ前記ハロゲン(vii)、シクロアルキル(ii)、低級アルキル(i)、低級アルカノ

イル(iv)、アリール(v)および複素環基(vi)と同義である。

また、ここで示した置換低級アルコキシ、置換低級アルキルおよび置換低級アルカノイルにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン等があげられ、置換アリールおよび置換複素環基における置換基(b)としては、同一または異なって例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アリール等があげられる。ここで示した、ハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分、低級アルカノイルならびにアリールは、それぞれ前記ハロゲン(vii)、低級アルキル(i)、低級アルカノイル(iv)およびアリール(v)と同義である。(x)置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、カルボキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基等があげられる。また、置換位置は特に限定されない。

#### 【0039】

ここで示したハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分、低級アルカノイル、アリールならびに複素環基は、それぞれ前記ハロゲン(vii)、低級アルキル(i)、低級アルカノイル(iv)、アリール(v)および複素環基(vi)と同義である。

また、ここで示した置換アリールにおける置換基(c)としては、前記置換低級アルキルにおける置換基(ix)の定義であげた基に加え、置換もしくは非置換の低級アルキル〔該低級アルキルは前記低級アルキル(i)と同義であり、該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基(a)と同義である〕等があげられる。

#### 【0040】

また、ここで示した置換低級アルキル、置換低級アルコキシおよび低級アルカノイルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基(a)と同義であり、置換複素環基における置換基は、前記置換複素環基における置換基(b)と同義である。

(xi) 置換複素環基、置換ピペラジニル、置換ピペラジーン-1-イル、それぞれの根元の2つの炭素原子と一緒に形成される置換縮合環、それぞれの根元の2つの炭素原子と一緒に形成される置換のベンゼン環と縮合したシクロアルカン、置換ビフェニリルおよび置換ビフェニル-4-イルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、カルボキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基等があげられる。また、置換位置は特に限定されない。

#### 【0041】

ここで示したハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分、低級アルカノイル、アリールならびに複素環基は、それぞれ前記ハロゲン(vii)、低級アルキル(i)、低級アルカノイル(iv)、アリール(v)および複素環基(vi)と同義である。

また、ここで示した置換低級アルキル、置換低級アルコキシおよび置換低級アルカノイルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基(a)と同義であり、置換アリールおよび置換複素環基における置換基は、前記置換複素環基における置換基(b)と同義である。

#### 【0042】

以下、式(I)および式(IA)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)および化合物(IA)という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物(I)および化合物(IA)の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

#### 【0043】

化合物(I)および化合物(IA)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、酒石酸塩等の有機

酸塩等があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩があげられる。

#### 【0044】

次に化合物(I)および化合物(IA)の製造法について説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版 (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition), グリーン (T.W.Greene) 著, ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年)〕の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

#### 【0045】

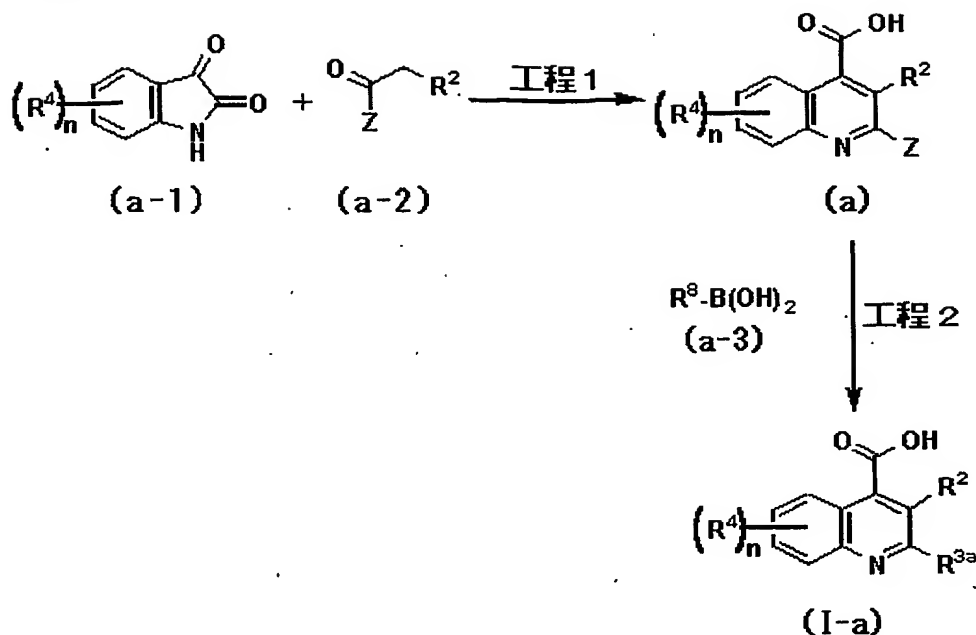
化合物(I)は、例えば以下の工程により製造することができる。

##### 製造法1

化合物(I)のうち、 $R^1$ がカルボキシであり、 $R^3$ が $R^{3a}$ 〔式中、 $R^{3a}$ は置換基として置換もしくは非置換のアリール（該アリールは前記アリール(v)と同義であり、該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基(c)と同義である）を有する置換もしくは非置換のアリール（該アリールは前記アリール(v)と同義であり、該置換アリールにおける置換基は前記置換複素環基における置換基(xi)と同義である）を表す〕である化合物(I-a)は、次の反応工程に従い製造することができる。

#### 【0046】

## 【化10】



## 【0047】

[式中、Zは置換もしくは非置換のモノハロゲン化アリール（該モノハロゲン化アリールのハロゲン部分は前記ハロゲン(vii)と同義であり、該モノハロゲン化アリールのアリール部分は前記アリール(v)と同義であり、該置換モノハロゲン化アリールにおける置換基は前記置換複素環基における置換基(xi)と同義である）または置換もしくは非置換のトリフルオロメタンスルホニルオキシアリール（該トリフルオロメタンスルホニルオキシアリールのアリール部分は前記アリール(v)と同義であり、該置換トリフルオロメタンスルホニルオキシアリールにおける置換基は前記置換複素環基における置換基(xi)と同義である）を表し、 $R^8$ は置換もしくは非置換のアリール（該アリールは前記アリール(v)と同義であり、該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基(c)と同義である）を表し、n、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義である]

## 工程 1:

化合物(a)は、化合物(a-1)を1~2当量の化合物(a-2)と縮合させる〔フィッチンガー反応 (Pfitzinger反応) ；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) , 18巻, 1209頁 (1953年) 等参照〕 ことにより得ることができる。

## 【0048】

例えば、化合物(a-1)を水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム等の塩基の水溶液を含有する例えばエタノール、メタノール等の溶媒中、1～2当量の化合物(a-2)と、25℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間反応させる。この反応混合物を、例えば塩酸等の鉱酸、または例えば酢酸等の有機酸で酸性にすることにより、化合物(a)を得ることができる。

## 【0049】

なお、原料である化合物(a-1)は、アドバンスド・ヘテロサイクリック・ケミー (Adv. Het. Chem.) , 18巻, 1頁 (1975年) 等に記載の方法またはそれらに準じて得ることができ、化合物(a-2)は、Zがハロゲンの場合は、市販品としてまたはジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem) , 27巻, 70頁 (1962年) 等に記載の方法もしくはそれらに準じて得ることができ、Zがトリフルオロメタンスルホネートの場合は、市販品としてまたは特開昭57-161075号公報等に記載の方法もしくはそれらに準じて得ることができる。

## 工程 2:

化合物(I-a)は、工程1で得られる化合物(a)を、対応するボロン酸試薬 (化合物(a-3)) と鈴木-宮浦反応させる [鈴木-宮浦反応; ケミカル・レビュー (Chem. Rev.) , 95巻, 2457頁 (1995年) 等参照] ことにより得ることができる。

## 【0050】

例えば、化合物(a)を、不活性溶媒中、触媒量のパラジウム触媒存在下、1～5当量の塩基存在下、1～2当量の適当に置換された化合物(a-3)と、25℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより化合物(I-a)が得られる。

パラジウム触媒としては、例えばビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等があげられる。

## 【0051】

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。



不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジオキサン等があげられる。

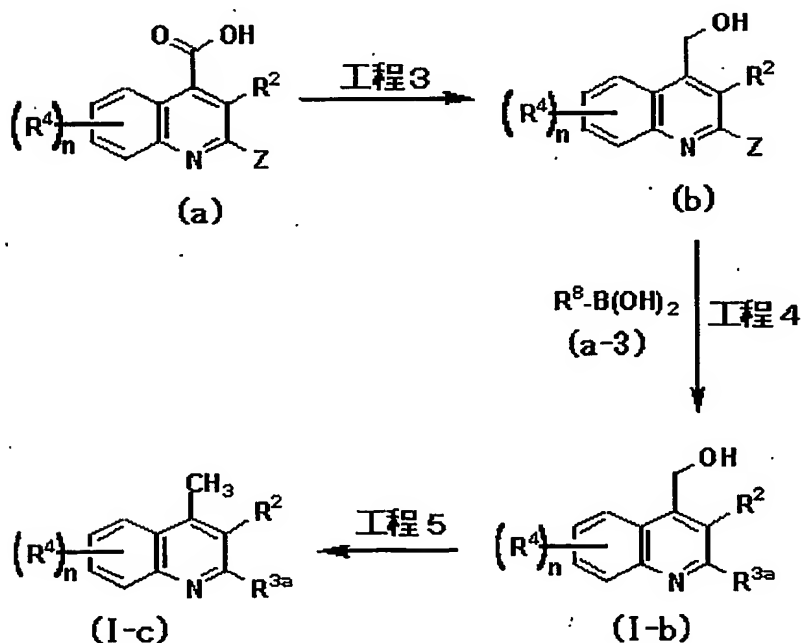
原料である化合物(a-3)は、市販品としてまたはオルガノメタリックス (Organometallics), 2巻, 1316頁 (1983年) 等に記載の方法もしくはそれらに準じて得ることができる。

## 製造法 2

化合物(I)のうち、 $R^1$ がヒドロキシメチルまたはメチルであり、 $R^3$ が $R^{3a}$  (式中、 $R^{3a}$ は前記と同義である) である化合物(I-b)または化合物(I-c)は、それぞれ次の反応工程に従い製造することができる。

【0052】

【化11】



【0053】

(式中、Z、n、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$ および $R^8$ は、それぞれ前記と同義である)

## 工程 3:

化合物(b)は、工程 1 で得られる化合物(a)のカルボキシル基を有機合成化学の分野でよく知られた方法 [シンセシス (Synthesis), 929頁 (1985年) 等参照] で例えばメチルエステル、エチルエステル、ヒドロキシベンズトリアゾールエステル等のエステルに変換した後、還元反応 [新実験化学講座 第4版 15 (酸化と

還元II), 丸善, 158頁, 179頁 (1977年) 等参照] に付すことにより得ることができる。

#### 【0054】

例えば、化合物(a)を不活性溶媒中、1~5当量の塩基存在下、1~2当量のN, N-ジメチルクロロメタンイミニウムクロリドと-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間反応させることにより、対応するN, N-ジメチルアシロキシメタンイミニウムクロリド体を得られる。このN, N-ジメチルアシロキシメタンイミニウムクロリド体を、1~5当量の塩基存在下、1~2当量のヒドロキシベンズトリアゾール・1水和物と-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間反応させることにより、対応するヒドロキシベンズトリアゾールエステル体を得られる。また、化合物(a)を例えば硫酸等の酸触媒存在下、メタノールまたはエタノール等の対応するアルコールで処理することにより、それぞれ対応するメチルエステルまたはエチルエステル等のエステル体を得られる。その他に、化合物(a)を例えば塩基の存在下または非存在下、塩化チオニルと作用させた後、メタノールまたはエタノール等の対応するアルコールで処理することによっても、それぞれ対応するメチルエステルまたはエチルエステル等のエステル体を得られる。

#### 【0055】

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DMF、ジオキサン等があげられる。

#### 【0056】

次に、得られたエステル体を、プロトン性極性溶媒中、例えば2~5当量の還元剤存在下、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間処理することにより化合物(b)を得られる。

プロトン性極性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等があげられる。

## 【0057】

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、リチウムアルミニウムヒドリド (LAH) 等があげられる。

なお、原料のN, N-ジメチルクロロメタンイミニウムクロリドは、オキサリルクロリドとDMFより例えばシンセシス (Synthesis), 929頁 (1985年) 等に記載の方法またはそれらに準じて調製することができる。

## 工程 4:

工程 2 に記載の方法と同様にして、工程 3 で得られる化合物 (b) と化合物 (a-3) より、化合物 (I-b) を得ることができる。

## 工程 5:

工程 4 で得られる化合物 (I-b) のヒドロキシメチル基をクロロメチル基に変換し [実験化学講座 第4版 19 (有機合成I 炭化水素・ハロゲン化物), 丸善, 444 頁 (1992年) 参照]、このクロロメチルを還元反応 [新実験化学講座 第4版 15 (酸化と還元II), 丸善, 181頁 (1977年) 参照] に付すことにより、化合物 (I-c) を得ることができる。

## 【0058】

例えば、化合物 (I-b) を 5~10 当量の塩化チオニル中、0℃ から塩化チオニルの沸点の間の温度で、5 分間~24 時間反応させることで対応するクロロメチル体に変換し、続いてこのクロロメチル体を不活性溶媒中、2~5 当量の水素化ホウ素ナトリウム等で、0℃ から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間~24 時間処理することにより化合物 (I-c) が得られる。

## 【0059】

不活性溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、DMF、ジオキサン等があげられる。

## 製造法 3

化合物 (I) のうち、R<sup>3</sup> がヒドロキシまたはハロゲンである化合物 (I-k) は、WO 97/00074 に記載の方法またはそれに準じた方法により得ることができる。

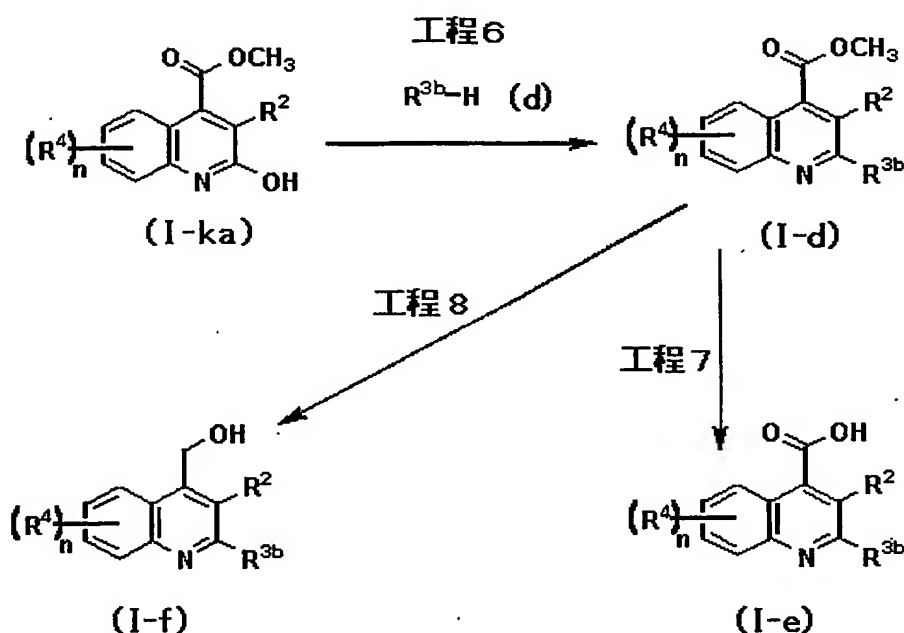
## 製造法 4

化合物 (I) のうち、R<sup>1</sup> がメトキシカルボニル、カルボキシまたはヒドロキシメ

チルであり、 $R^3$ が置換もしくは非置換のピペラジニン-1-イルである化合物(I-d)、化合物(I-e)または化合物(I-f)は、次の反応工程に従い製造することができる。

【0060】

【化12】



【0061】

[式中、 $n$ 、 $R^2$ および $R^4$ は、それぞれ前記と同義であり、 $R^{3b}$ は置換もしくは非置換のピペラジニン-1-イル（該置換ピペラジニン-1-イルにおける置換基は、前記置換ピペラジニン-1-イルにおける置換基(xi)と同義である）を表す]

工程6:

製造法3で得られる化合物(I-k)のうち $R^1$ がメトキシカルボニルであり、 $R^3$ がヒドロキシである化合物(I-ka)のヒドロキシル基を、WO 97/00074に記載の方法またはそれに準じてトリフルオロメタンスルホネートに変換する。このトリフルオロメタンスルホネートを化合物(d)との反応に付すことにより、化合物(I-d)を得ることができる。

【0062】

例えば、化合物(I-k)を不活性溶媒中、1~3当量の塩基存在下、1~3当量の例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物と、0℃から用いる溶媒の沸点の間の

温度で、5分間～24時間反応させることにより、トリフルオロメタンスルホネート体へ変換できる。続いて該トリフルオロメタンスルホネート体を不活性溶媒中、1～3当量の塩基存在下、1～3当量の化合物(d)と、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより、化合物(I-d)が得られる。

#### 【0063】

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DMF、ジオキサン、アセトニトリル等があげられる。

なお、原料である化合物(d)は、市販品（アルドリッチ等）として得ることができる。

#### 工程 7:

化合物(I-d)を加水分解反応 [実験化学講座 第4版 22 (有機合成IV 酸・アミノ酸・ペプチド), 丸善, 7頁 (1992年) 参照] に付すことにより、化合物(I-e)を得ることができる。

#### 【0064】

例えば、化合物(I-d)を1～5当量の水を含む不活性溶媒中、1～10当量の塩基存在下、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間処理することにより、化合物(I-e)が得られる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、トルエン等があげられる。

#### 【0065】

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。

#### 工程 8:

化合物(I-d)を還元反応 [新実験化学講座 第4版 15 (酸化と還元II), 丸善, 158頁～179頁 (1977年) 参照] に付すことにより、化合物(I-f)を得ることができる。

#### 【0066】

例えば、化合物(I-d)を不活性溶媒中、1~3当量の例えばLAH存在下、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間処理することにより、化合物(I-f)を得ることができる。

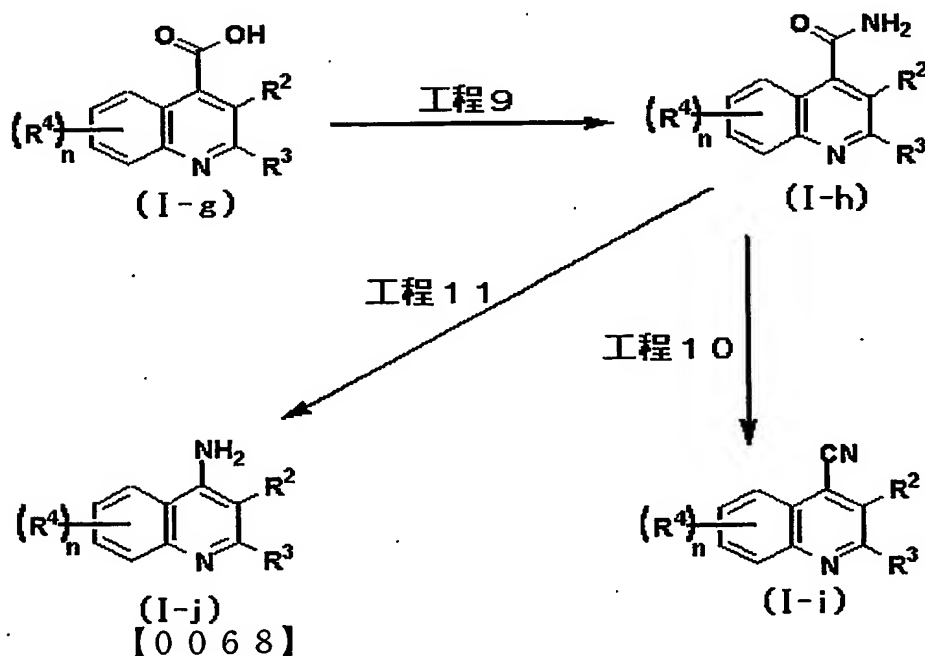
不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、トルエン等があげられる。

#### 製造法5

化合物(I)のうち、 $R^1$ がアミノカルボニル、シアノまたはアミノである化合物(I-h)、化合物(I-i)または化合物(I-j)は、それぞれ次の反応工程に従い製造することができる。

【0067】

【化13】



(式中、 $n$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ前記と同義である)

#### 工程9:

特開平10-231289号公報、特開平8-3144号公報、WO 95/10505等に記載の方法またはそれらに準じて得られる化合物(I-g)のカルボキシル基を酸クロリドに変換し、この酸クロリドをアンモニア水との反応に付すことにより、化合物(I-h)を得ることができる(特開平10-231289号公報等参照)。

【0069】

例えば、化合物(I-g)を塩基の存在下または非存在下、1~10当量の塩素化剤中、0℃から用いる塩素化剤の沸点の間の温度で、5分間~24時間反応させることにより、酸クロリドに変換することができる。この酸クロリドを不活性溶媒中、1~5当量のアンモニア水と、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間反応させることにより、化合物(I-h)が得られる。

### 【0070】

塩素化剤としては、例えば塩化チオニル、塩化ホスホリル、塩化オキサリル等があげられる。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、THF、トルエン、DMF、ジメチルスルホキシド等があげられる。

#### 工程10:

化合物(I-h)を例えば塩素化剤で処理することにより、化合物(I-i)を得ることができる [ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.), 70巻, 3315頁 (1948年) 参照]。

### 【0071】

例えば、化合物(I-h)を1~10当量の塩素化剤中、0℃から用いる塩素化剤の沸点の間の温度で、5分間~24時間処理することにより、化合物(I-i)が得られる。

塩素化剤としては、例えば塩化チオニル、塩化ホスホリル、塩化オキサリル等があげられる。

#### 工程11:

化合物(I-h)のアミノカルボニル基を例えば次亜塩素酸塩または次亜臭素酸塩等で処理することにより、化合物(I-j)を得ることができる [ホフマン転位 (Hofmann転位); 実験化学講座 第4版 20 (有機合成II アルコール・アミン), 丸善, 304頁 (1991年) 参照]。

### 【0072】

例えば、化合物(I-h)をプロトン性極性溶媒中、1~5当量の次亜塩素酸塩また

は次亜臭素酸塩等と、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間処理することにより、化合物(I-j)が得られる。

プロトン性極性溶媒としては、例えば水、エタノール、メタノール等があげられる。

#### 製造法 6

化合物(I)のうち、 $R^1$ がメトキシカルボニルもしくはヒドロキシメチルまたはメチルである化合物は、それぞれ製造法 2 の工程 3 または工程 5 に記載の方法またはそれらに準じて、製造法 5 で用いた原料化合物(I-g)から製造することができる。

#### 製造法 7

化合物(I)は上記製造法 1 ～ 6 に記載の方法以外にも、例えば以下に示す方法により製造することができる。

##### 【0 0 7 3】

例えば、化合物(I)のうち、 $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-C(=Y)R^9$  (式中、Yおよび $R^9$ はそれぞれ前記と同義である)、ヒドロキシ、ハロゲン、モノ低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノである化合物は、例えば特開平8-3144号公報、W0 95/10505等に記載の方法もしくはそれらに準じた方法または有機化学の分野でよく知られている手法により製造することができる。

##### 【0 0 7 4】

また、化合物(I)のうち、 $R^2$ と $R^3$ がそれぞれの根元の2つの炭素原子と一緒になって置換もしくは非置換の縮合環を形成する化合物は、例えばバイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 8巻, 307頁 (1998年)、特開平6-306079号公報等に記載の方法もしくはそれらに準じた方法または有機化学の分野でよく知られている手法により製造することができる。

##### 【0 0 7 5】

化合物 (I)、中間体および原料化合物における各官能基の変換および置換基に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensiv



e Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) 等に記載の方法] 等によっても行うことができる。

#### 【0076】

上記の方法等を適宜組み合わせる実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (I) を得ることができる。

なお、化合物 (IA) に関しても上記化合物 (I) と同様に製造することができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

#### 【0077】

化合物 (I) の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体および該異性体のいかなる比率における混合物も本発明の PDE 10A 阻害剤に使用することができる。

化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物 (I) を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

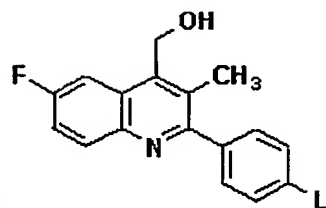
#### 【0078】

また、化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の PDE 10 阻害剤に使用することができる。

本発明によって得られる化合物 (IA) の具体例を第 1 表～第 3 表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。

#### 【0079】

【表 1】



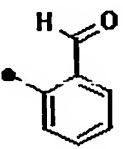
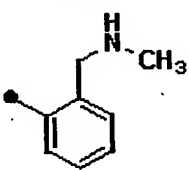
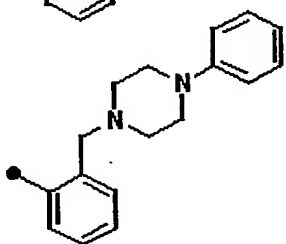
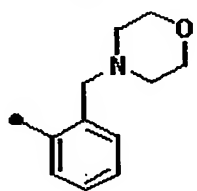
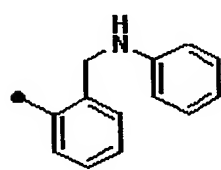
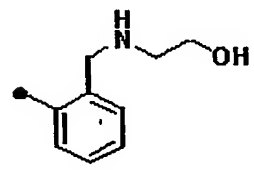

第 1 表

化合物番号	L
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

【0080】

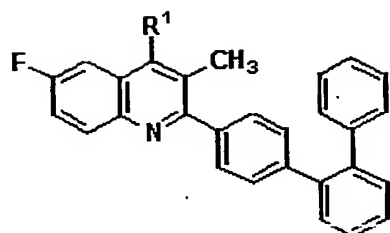
【表 2】

第 1 表 つづき

化合物番号	L
9	
10	
11	
12	
13	
14	
21	

【0081】

【表 3】

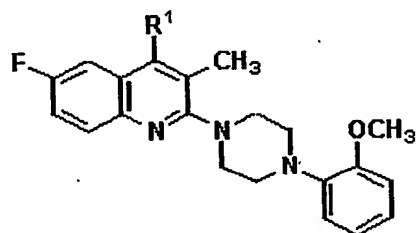


第2表

化合物番号	R¹
15	
16	
17	
18	

【0082】

【表 4】



第3表

化合物番号	R¹
19	
20	


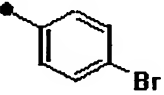

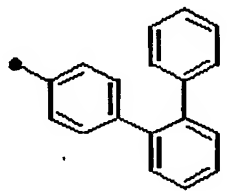

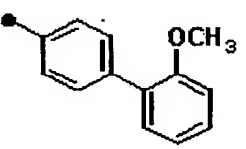

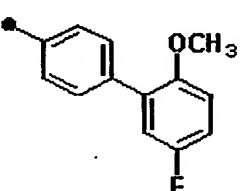

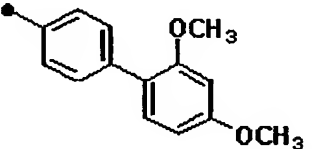
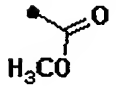

【0083】

また、本発明のPDE阻害剤には上記第1表～第3表にあげた化合物も使用さ

れるが、それらの他に本発明で使用される化合物の具体例を第4表に示す。ただし、本発明に使用される化合物はこれらに限定されることはない。

【0084】


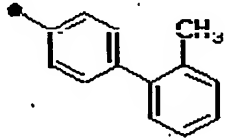

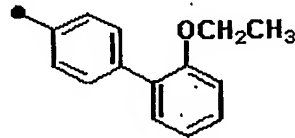

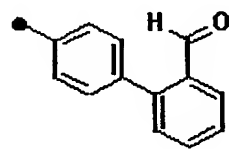

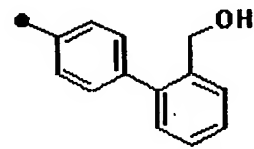
【表5】

第4表		
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
A		
C		
D		
E		
F		
G		

【0085】

【表 6】


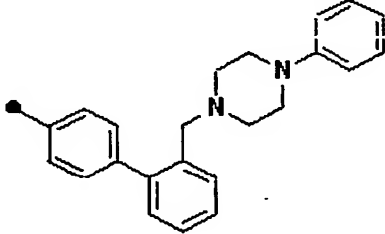

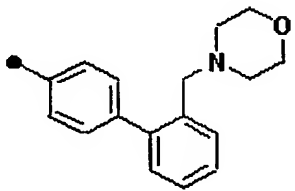

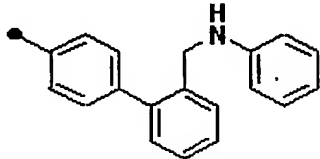

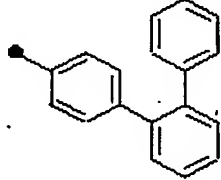

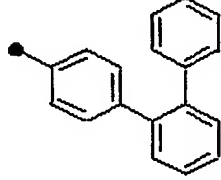
第4表つづき

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
H		
I		
J		
K		

【0086】

【表 7】

第4表つづき

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
L		
M		
N		
O		
P		

【0087】

次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について実験例により具体的に説明する。

試験例1：PDE10A活性阻害作用（<sup>3</sup>HcAMP分解阻害試験）

配列番号 1 および配列番号 2 に記載された塩基配列を有するそれぞれのDNAをプライマーとして、ヒト腎臓cDNAを鋳型としてPCRを行い、増幅される断片を含有するプラスミドを作製した。該プラスミドを制限酵素PstIおよびXbaIで切断し、0.7kbのPstI-XbaI断片を取得した。

#### 【0088】

一方、GenBank, ACCESSIN W04835のESTクローン（コスモ・バイオ，東京）を制限酵素KpnIおよびPstIで切断し、1.5kbのKpnI-PstI断片を取得した。

得られた、0.7kbのPstI-XbaI断片と1.5kbのKpnI-PstI断片を、pBluescript I KS(-) (STRATAGENE, La Jolla, CA, USA) のKpnI-XbaIサイトにサブクローニングし、PDE触媒領域を完全に含む断片の再構築を行った。続いて、該プラスミドを制限酵素KpnIおよびNotIで切断し、2.2kbのKpnI-NotI断片を取得した。

#### 【0089】

得られた、2.2kbのKpnI-NotI断片と、配列番号 3 および配列番号 4 に記載された塩基配列を有する合成DNAにより作成したBamHI-KpnI切断面を有するリンカーを、pVL1393 (PharMingen, San Diego, CA, USA) のBamHI-NotIサイトにサブクローニングし、バキュロウイルス作成用プラスミドを得た。該プラスミドには、メチオニン、FLAGタグおよびPDE10A [GenBank, ACCESSION NP\_006652: ジーン (Gene), 234巻, 109頁 (1999年)、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.), 274巻, 18438頁 (1999年)] の64番目~779番目のアミノ酸配列を有するペプチドが、この順に結合したペプチドをコードするDNAを含有している。

#### 【0090】

上記遺伝子組み換え操作は、モレキュラー・クローニング 第2版 コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー・プレス ニューヨーク (Molecular Cloning, 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York) (1989年) に記載の方法に準じて行った。

昆虫細胞としてはSf9細胞(旭テクノグラス，東京)を用い、方法はバキュロウイルス発現ベクターシステムマニュアル(PharMingen)に従った。作成されたウイルスを含む上清(co-transfection sup)をSf9細胞に感染させ、27℃で4日間培養



した。細胞を回収し、リン酸緩衝液(PBS; phosphate-buffered saline)にて洗浄後、抽出液[20mmol/L トリスアセテート(Tris-acetate)(pH7.5)、2 mmol/L  $\text{MgCl}_2$ 、1 mmol/L ジチオスレイトール、1 mmol/L エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)、0.25 mol/L スクロース(sucrose)、250 unit/mL アプロチニン、40  $\mu\text{g/mL}$  フッ化フェニルメチルスルホニル、1  $\mu\text{g/mL}$  ペプスタチンA]に懸濁した。超音波破碎機(TOMY model UR-200R, TOMY, 東京)を用い、氷中にて最高出力で5秒間×5回の条件により細胞を破壊した。可溶性画分を10000 rpm、4℃、30分間の遠心により取得し、PDE活性測定に用いた。

#### 【0091】

PDE活性は、メソッズ・イン・エンザイモロジー(Methods Enzymol.)、159巻、457頁(1988年)に記載の方法に従って測定した。

[ $^3\text{H}$ ]cAMPを基質として、300  $\mu\text{L}$ の50 mmol/L N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノエタンスルホン酸(N,N-bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethanesulfonic acid)(pH7.2)、1 mmol/L  $\text{MgCl}_2$ 、0.1 mmol/L エチレングリコールビス( $\beta$ -アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-テトラ酢酸(ethylene glycol-bis( $\beta$ -aminoethylether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid; EGTA)を含む反応液中で酵素反応を行い、基質濃度は、0.2  $\mu\text{mol/L}$ とした。酵素希釈液に、試験化合物および基質を含む反応液を添加し、30℃で20分間インキュベートした後、HClを添加して反応を停止した。反応生成物を5'-ヌクレオチダーゼによってアデノシンに変換し、DEAE-Sephadex A-25カラム(Amersham pharmacia biotech, Uppsala, Sweden)で未反応物と分離した。溶出液をシンチレーションバイアルに移し、ウルチマゴールド(Packard Instrument, Meriden, CT, USA)を6mL加え、液体シンチレーションカウンター(Beckman LS6500, Beckman, 東京)を用いて放射活性を2分間測定した。非触媒的水解量は可溶性画分を添加しないときの[ $^3\text{H}$ ]cAMP分解量とした。可溶性画分による分解量は全分解量から非触媒的水解量を差し引くことにより求めた。試験化合物の[ $^3\text{H}$ ]cAMP分解阻害活性を、[ $^3\text{H}$ ]cAMP分解阻害率(%)および[ $^3\text{H}$ ]cAMP分解を50%阻害する濃度( $\text{IC}_{50}$ )として第5表に示す。

#### 【0092】

【表 8】

第5表

化合物番号	[ <sup>3</sup> H]cAMP 分解阻害率(%) (試験化合物濃度 0.1 μmol/L)	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
C	97	0.9
D	99	11
H	99	47
I	99	5.5
J	99	16
K	90	NT
L	99	21
M	98	27
N	99	13
O	94	33
1	99	4.2
2	97	66
3	97	76
4	83	NT
6	91	98
7	97	34
8	68	NT
11	33	173
12	63	68
13	51	103
16	NT	77
17	NT	373
18	NT	4.8

NT= 未実施

## 【0093】

試験例2: 6-ヒドロキシドパミン (6-OHDA) 処置ラットにおけるハイパーキネジアに対する作用試験

齧歯類は、6-OHDAにより片側黒質-線条体を破壊すると破壊側の線条体内ドパミン受容体の感受性が亢進し、これにL-ドーパ (L-DOPA) 等のドパミン作用増強物質の投与を行うと破壊側とは逆側に回転行動を起こす。この動物モデルは、長い間パーキンソン病の優れた実験モデルとして位置づけられており、パーキンソン病治療薬の探索研究に用いられている [ニューロロジー・アンド・ニューロバイオロジー (Neurol. Neurobiol.), 33巻, 1頁 (1987年)]。また6-OHDA処置ラットへのL-DOPAの反復投与は、パーキンソン病治療薬L-DOPAの長期投与によって引き起こされる副作用であるジスキネジアの類似のモデルであると考えられている [エクスペリメンタル・ニューロロジー (Exp. Neurol.), 151巻, 334頁 (1998年)]。

## 【0094】

本試験では、6週齢の雄性ラット (系統名 Crj:CD(SD)IGS) を、日本チャールスリバーより購入し、6日間の馴化飼育の後に使用した。ラットをペントバルビタールナトリウムにて麻酔 (40 mg/kg、腹腔内投与) 後、0.05%アスコルビン酸を含有する生理食塩水 2  $\mu$ Lに6-ヒドロキシドパミン臭化水素酸塩 (6-OHDA hydrobromide) 8  $\mu$ g を溶解した調製液を内側前脳束に3分間かけて注入することにより、片側黒質-線条体神経を破壊した。なお、ノルアドレナリンニューロンを保護する目的で、手術30分前にデシプラミン塩酸塩25 mg/kg を腹腔内投与した。

## 【0095】

6-OHDAを注入して7日後、ラットにドパミン作動薬であるアポモルフィン 0.1 mg/kgを皮下投与し、回転行動が認められた個体を破壊が成功したパーキンソン病モデルラットとして、以下の試験に使用した。

アポモルフィン投与後14日間休薬させた後、ラットにL-DOPA 100 mg/kg およびベンセラジド (benserazide) 25 mg/kgを含む混合懸濁液 (液量5 mL/kg) を経口投与することにより、ハイパーキネジアを惹起させた。この際、投与直後

から60分間の回転数を測定し、その回転数の結果をもとに、群間における回転数の平均値に統計的有意差が無いよう、ラットをA群およびB群の2群に、一群の例数が8になるよう割り付けた。回転数の測定には、自動回転行動測定装置を用い、180度回転した場合を1カウントと判定した。結果、A群における60分間の平均回転数は $1389 \pm 196$ であり、B群では $1396 \pm 212$ であった。

#### 【0096】

群を割り付けた7日後に、同様に60分間の回転数の測定を行った。A群には0.5%メチルセルロース水溶液 (0.5%MC) のみを、B群には試験化合物の懸濁液 (50 mg/kg、0.5%MC) を腹腔内投与した。その直後に、それぞれの群にL-DOPA 30 mg/kgおよびベンセラジド (benserazide) 7.5 mg/kgを含む混合懸濁液 (液量 5 mL/kg、0.5%MC) を経口投与し、5分間毎に60分間の回転数を測定した。

#### 【0097】

溶媒投与群 (A群) においては、60分間の総回転数は $1298 \pm 193$ 回転であった。一方、化合物12とL-DOPAを併用した群 (B群) では $48 \pm 20$ 回転であった。溶媒投与群と試験化合物投与群の総回転数を、student's t testによって統計学的に比較検討した所、この差は危険率0.1%未満で有意な差であった。

以上の結果から、化合物(I)を投与することにより、6-OHDA処置ラットにおけるハイパーキネジアが抑制されることが明らかとなった。すなわち、化合物(I)を含めPDE10A阻害剤はジスキネジアを軽減させることができると考えられる。

#### 【0098】

以上のことから化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、PDE10A阻害作用を有しており、PDE10A機能亢進に由来する各種疾患 [例えばパーキンソン病、振戦、ジスキネジア (L-DOPA誘発ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、ミオクローヌス、チック、トゥレット症候群)、ハンチントン病、ジストニア、不安障害 (パニック発作およびパニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、身体障害または物質による不安)、気分障害 (うつ病、気分変調性障害、双極性障害、気分循環性障害)、認知障害 (失語症、失行、失認、譫妄、痴呆、健忘)、薬物の濫用

やその使用中止に伴う情動的障害、精神分裂病およびその関連障害（短期精神病的障害、分裂病様障害、分裂感情障害、妄想障害）、脳血管疾患（一過性脳虚血性発作(TIA)、虚血性発作、頭蓋内出血、クモ膜下出血）、頭部外傷、性機能不全（勃起機能不全）、糖尿病、虚血性心疾患（狭心症、急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞）、腎疾患（急性腎不全、慢性腎不全、糸球体腎炎）、末梢脈管疾患（末梢動脈閉塞、閉塞性血栓性血管炎、レイノー病とレイノー現象、肢端チアノーゼ、先（肢）端紅痛症）、高血圧、尿失禁（一過性尿失禁、恒常性尿失禁）、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、変形性関節症、多発性硬化症、乾癬）、肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、肺気腫、喘息）、アレルギー性疾患（かゆみ、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎）、消化器疾患、骨粗鬆症、避妊、痛み（急性術後疼痛、癌性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛症候群）、悪性腫瘍等」に有用であると考えられる。

#### 【0099】

化合物(I)またはそれらの薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはそれらの薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

#### 【0100】

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、注射剤等があげられる。

使用される製剤用担体としては、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン酸エステル、ポリビニルアルコール、注射

用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノール等があげられる。また、本発明に係わる医薬製剤は、その他の各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、等張化剤、乳化剤等を含含有していてもよい。

#### 【0101】

化合物(I)もしくは化合物(IA)またはそれらの薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、成人1人、1日当り1~900mg、好ましくは1~200mgを、3~4回に分けて投与するのが好ましい。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件等により変動する。

#### 【0102】

##### 【実施例】

以下に、本発明を実施例および参考例によりさらに具体的に説明する。ただし、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

参考例および実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル( $^1\text{H-NMR}$ )において、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上巾広いシグナルであることを表す。

#### 【0103】

参考例1: 2-(4-プロモフェニル)-6-フルオロ-3-メチルキノリン-4-カルボン酸(化合物A)

5-フルオロイサチン2.33 g(14.08 mmol)および4-プロモプロピオフェノン2.00 g(9.39 mmol)をエタノール 24 mLに溶解し、6 mol/L水酸化カリウム水溶液 24 mLを加え、終夜加熱還流した。反応終了後、水150 mLおよびジエチルエーテル39 mLを加え、分液した。得られた水層を氷冷下で攪拌し、酢酸を液性が酸性になるまでゆっくりと加えた。析出した結晶を濾取し、水20 mLで洗浄することにより標題化合物(化合物A) 3.27 gを白色結晶として得た(収率97%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.14 (dd,  $J = 5.7, 9.2$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J = 2$

.7, 9.9 Hz, 1H), 3.4 (brs, 1H), 2.39 (s, 3H)

Mass (m/z): 360 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr): 1620, 1595, 1504, 1392, 1244, 1194, 1012, 991, 831 cm<sup>-1</sup>

融点: > 300 °C

【0104】

参考例 2: 6-フルオロ-3-メチル-2-([1, 1': 2', 1''-テルフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸 (化合物 C)

参考例 1 で得られた化合物 A 100 mg (0.28 mmol)、2-ビフェニルホウ酸 66 mg (0.34 mmol) およびビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド 22 mg (0.03 mmol) をエタノール 4 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.12 mL (0.83 mmol) を加え、90 °C で約 2 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 50 mL、ジエチルエーテルを加えて洗浄した。水層を吸引濾過した後に、氷冷下で攪拌し、酢酸を液性が中性になるまでゆっくりと滴下した。析出した結晶を濾取し、DMF-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物 (化合物 C) 70 mg を白色粉末として得た (収率 58%)。

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.13 (dd, J = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 3.0, 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 8H), 7.29-7.17 (m, 7H), 2.36 (s, 3H)

Mass (m/z): 434 (M+1)

IR (KBr): 3100, 2500, 1718, 1626, 1504, 1475, 1284, 1238, 1192, 1007, 989, 829, 750, 702 cm<sup>-1</sup>

融点: > 300 °C

【0105】

参考例 2 と同様にして、対応するホウ酸試薬を用いて以下参考例 3 ~ 8 を実施し、化合物 D ~ F および H ~ J を得た。

参考例 3: 6-フルオロ-2-(2'-メトキシビフェニル-4-イル)-3-メチルキノリン-4-カルボン酸 (化合物 D)

収率: 70% (酢酸エチルで再結晶; 白色粉末)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.14 (dd, J = 5.4, 9.2 Hz, 1H), 7.76-7.60 (m,

5H), 7.49 (dd,  $J = 2.4, 9.7$  Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 388 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1626, 1599, 1506, 1489, 1234, 1190, 1028, 746, 737  $\text{cm}^{-1}$

融点: 293-295  $^{\circ}\text{C}$

参考例 4: 6-フルオロ-2-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-3-メチルキノリン-4-カルボン酸 (化合物 E)

収率: 42% (酢酸エチルで再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.14 (dd,  $J = 5.4, 9.2$  Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 5H), 7.50 (dd,  $J = 2.7, 9.7$  Hz, 1H), 7.25 (dt,  $J = 2.7, 9.2$  Hz, 1H), 7.2-7.17 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 406 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1707, 1626, 1495, 1392, 1252, 1236, 1190, 1041, 721  $\text{cm}^{-1}$

融点:  $> 300$   $^{\circ}\text{C}$

#### 【0106】

参考例 5: 2-(2', 4'-ジメトキシビフェニル-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルキノリン-4-カルボン酸 (化合物 F)

収率: 69% (酢酸エチルで再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.13 (dd,  $J = 5.4, 9.2$  Hz, 1H), 7.72 (dt,  $J = 2.7, 9.2$  Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.48 (dd,  $J = 2.7, 9.7$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 2.7, 8.4$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 418 ( $M+1$ )

IR (KBr): 2931, 2839, 1709, 1701, 1608, 1579, 1498, 1302, 1282, 1246, 1236, 1205, 1030, 821  $\text{cm}^{-1}$

融点:  $> 300$   $^{\circ}\text{C}$

参考例 6: 6-フルオロ-3-メチル-2-(2'-メチルビフェニル-4-イル)キノリン-4-カルボン酸 (化合物 H)

収率: 65% (エタノール-水混合溶媒で再結晶; 茶色粒状晶)



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.14 (dd,  $J = 5.7, 9.2$  Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 372 ( $M+1$ )

IR (KBr): 2990, 1714, 1709, 1504, 1485, 1387, 1236, 1192, 858, 825, 752, 716  $\text{cm}^{-1}$

融点: 260  $^{\circ}\text{C}$  (分解)

【0107】

参考例 7: 2-(2'-エトキシビフェニル-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルキノリン-4-カルボン酸 (化合物 I)

収率: 23% (エタノール-水混合溶媒で再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.13 (dd,  $J = 5.4, 9.2$  Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 5H), 7.48 (dd,  $J = 2.4, 9.7$  Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 2H), 4.09 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 402 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1626, 1487, 1394, 1236, 1043, 754  $\text{cm}^{-1}$

融点: 225-227  $^{\circ}\text{C}$

参考例 8: 6-フルオロ-2-(2'-ホルミルビフェニル-4-イル)-3-メチルキノリン-4-カルボン酸 (化合物 J)

収率: 90% (エタノール-水混合溶媒で再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 9.99 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J = 5.7, 9.2$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 1.1, 9.2$  Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.68-7.55 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 386 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1703, 1693, 1238, 1196, 1097, 991, 858, 769, 756, 719  $\text{cm}^{-1}$

融点: > 300  $^{\circ}\text{C}$

【0108】

参考例 9: 6-フルオロ-2-(2'-ヒドロキシメチルビフェニル-4-イル)-3-メチルキノリン-4-カルボン酸 (化合物 K)

参考例 8 で得られた化合物 J 300 mg (0.78 mmol) をメタノール 20 mL に溶解し、この溶液へ水 0.5 mL に溶解した水素化ホウ素ナトリウム 12 mg (0.31 mmol) を室温下で、ゆっくりと滴下した。反応混合物を 60 °C で 2 時間加熱還流後、室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 2 mL を加え、1 時間攪拌した。溶媒を留去した後、水 50 mL を加え、さらに 2 mol/L の塩酸を液性が中性になるまで加えた。析出した結晶を濾取し標題化合物 (化合物 K) 174 mg を白色粉末として得た (収率 58%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.15 (dd,  $J = 5.7, 9.4$  Hz, 1H), 7.77–7.68 (m, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.63–7.52 (m, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.45–7.31 (m, 3H), 5.21 (brs, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 388 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1620, 1504, 1356, 1296, 1248, 1196, 831  $\text{cm}^{-1}$

融点: 258–260 °C

#### 【0109】

参考例 10: 6-フルオロ-3-メチル-2-[2'-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチルビフェニル-4-イル]キノリン-4-カルボン酸 (化合物 L)

参考例 8 で得られた化合物 J 400 mg (1.03 mmol) をジクロロメタン 7 mL に溶解し、フェニルピペラジン 0.24 mL (1.57 mmol)、 $\text{NaBH}(\text{OCOCH}_3)_3$  308 mg (1.45 mmol) および酢酸 0.5 mL を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応混合物に水 100 mL を加え、クロロホルム 200 mL で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をエタノール、DMF-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物 (化合物 L) 447 mg を白色粉末として得た (収率 81%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.13 (dd,  $J = 5.7, 9.2$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.74–7.58 (m, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J = 2.7, 10.0$  Hz, 1H), 7.45–7.34 (m, 3H), 7.18 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.75 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.10 (t,  $J = 4.3$  Hz, 4H), 2.52 (t,  $J = 4.3$  Hz, 4H), 2.44 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 532 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1599, 1498, 1396, 1338, 1234, 1184, 837, 768  $\text{cm}^{-1}$

融点: 189-190  $^{\circ}\text{C}$

参考例 10 と同様にして、対応するアミンを用いて以下参考例 11 ~ 12 を実施し、化合物 M ~ N を得た。

【0110】

参考例 11: 6-フルオロ-3-メチル-2-(2'-モルホリノメチルビフェニル-4-イル)キノリン-4-カルボン酸 (化合物 M)

収率: 80% (エタノール-水混合溶媒で再結晶; うす黄色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.14 (dd,  $J = 5.9, 9.4$  Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 3H), 3.55 (t,  $J = 4.3$  Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (t,  $J = 4.3$  Hz, 4H)

Mass ( $m/z$ ): 457 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1626, 1604, 1601, 1495, 1385, 1333, 1230, 1186, 1134, 987, 829, 750  $\text{cm}^{-1}$

融点: 163-165  $^{\circ}\text{C}$

参考例 12: 6-フルオロ-3-メチル-2-[2'-(フェニルアミノ)メチルビフェニル-4-イル]キノリン-4-カルボン酸 (化合物 N)

収率: 64% (エタノール-水混合溶媒で再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.15 (dd,  $J = 5.4, 9.2$  Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.00 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.48 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 463 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1716, 1624, 1616, 1602, 1558, 1508, 1238, 1191, 750  $\text{cm}^{-1}$

融点: 222-224  $^{\circ}\text{C}$

【0111】

参考例 13: 6-フルオロ-3-メチル-2-([1, 1': 2', 1''-テルフエニル]-4-イル)キノリン-4-カルボキサミド (化合物 O)

参考例 2 で得られた化合物 C 615 mg (1.42 mmol) を、氷冷した塩化チオニル 6 mL にゆっくりと加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、塩化チオニルを留去し、トルエン 50 mL を加え、再び溶媒を留去した。得られた残渣に THF 20 mL を加え、氷冷下でアンモニア水 5 mL をゆっくりと加え、室温で 30 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 100/10/1) で精製した後、エタノール-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物 (化合物 O) 270 mg (0.625 mmol) を淡茶褐色結晶として得た (収率 44%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.11 (dd,  $J = 5.3, 9.2$  Hz, 1H), 7.55–7.41 (m, 7H), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.26–7.24 (m, 4H), 6.15 (brs, 1H), 5.90 (brs, 1H), 2.44 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 433 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1684, 1668, 1626, 1497, 1398, 1234, 831, 748  $\text{cm}^{-1}$

融点: 243–246  $^{\circ}\text{C}$

#### 【0112】

参考例 14: 4-アミノ-6-フルオロ-3-メチル-2-([1, 1': 2', 1''-テルフェニル]-4-イル)キノリン (化合物 P)

氷冷した 17% 水酸化カリウム水溶液 1.6 mL に、臭素 0.046 mL (0.90 mmol) および参考例 13 で得られる化合物 O 300 mg (0.69 mmol) を順次加えた。溶液が均一化した後に、70  $^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応終了後、氷冷下で、酢酸を加え液性を酸性に調整し、引き続き 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で液性を中性に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、水、各 100 mL で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をエタノール-水混合溶媒で再結晶することで、標題化合物 (化合物 P) 117 mg (0.29 mmol) を白色結晶として得た (収率 42%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.03 (dd,  $J = 5.4, 9.2$  Hz, 1H), 7.49–7.32 (m, 5H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.27–7.19 (m, 6H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.62 (brs, 2H), 2.17 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 405 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1641, 1633, 1502, 1377, 1203, 1009, 850, 833, 748  $\text{cm}^{-1}$

融点: 227-229  $^{\circ}\text{C}$

【0113】

参考例 2 と同様にして、後述する実施例 21 で得られる化合物 21 とそれぞれ対応するホウ酸試薬を用いて以下実施例 1 ~ 9 を実施し、化合物 1 ~ 9 を得た。

実施例 1: 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-([1, 1' : 2', 1''-テルフェニル]-4-イル)キノリン (化合物 1)

収率: 48% (エタノール-水混合溶媒で再結晶; 白色結晶)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.04 (dd,  $J = 5.7, 9.2$  Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J = 2.7, 11.1$  Hz, 1H), 7.61 (dt,  $J = 2.7, 8.4$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.32-7.17 (m, 3H), 5.35 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 420 ( $M+1$ )

IR (KBr): 3156, 1626, 1500, 1473, 1354, 1190, 1004, 831, 748, 702  $\text{cm}^{-1}$

融点: 121-123  $^{\circ}\text{C}$

実施例 2: 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-2-(2'-メトキシビフェニル-4-イル)-3-メチルキノリン (化合物 2)

収率: 42% (エタノール-水混合溶媒で再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.04 (dd,  $J = 5.9, 9.4$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 3.0, 11.3$  Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 5H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.17-7.05 (m, 2H), 5.38 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.92 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 374 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1502, 1495, 1238, 1190, 1005, 829, 750  $\text{cm}^{-1}$

融点: 178-179  $^{\circ}\text{C}$

【0114】

実施例 3: 2-(2'-エトキシビフェニル-4-イル)-6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 3)

収率: 45% (エタノールで再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.05 (dd,  $J = 5.9, 9.4$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 2.7, 11.1$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 2H), 5.39 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.09 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 388 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1502, 1487, 1435, 1236, 1192, 1045, 1005, 750  $\text{cm}^{-1}$

融点: 140-143  $^{\circ}\text{C}$

実施例 4: 2-(3'-エトキシビフェニル-4-イル)-6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 4)

収率: 51% (エタノールで再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.05 (dd,  $J = 5.9, 9.2$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 2.7, 11.3$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz, 1H), 5.39 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.13 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 388 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1604, 1581, 1504, 1485, 1300, 1209, 1190, 1053, 850, 843, 781  $\text{cm}^{-1}$

融点: 199-200  $^{\circ}\text{C}$

【0115】

実施例 5: 2-(4'-エトキシビフェニル-4-イル)-6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 5)

収率: 70% (エタノールで再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.05 (dd,  $J = 5.9, 7.2$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 3.0, 11.1$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.38 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.09 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H)

H), 2.51 (s, 3H), 1.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 388 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1604, 1498, 1481, 1354, 1248, 1201, 1047, 829  $\text{cm}^{-1}$

融点: 211-212  $^{\circ}\text{C}$

実施例 6: 6-フルオロ-2-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 6)

収率: 90%(エタノールで再結晶; 淡茶色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.05 (dd,  $J = 5.9, 9.2$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 3.0, 11.3$  Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 4H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 5.40 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.52 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 362 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1485, 1238, 1194, 1007, 827, 748  $\text{cm}^{-1}$

融点: 202-204  $^{\circ}\text{C}$

#### 【0116】

実施例 7: 6-フルオロ-2-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 7)

収率: 72%(エタノールで再結晶; 淡茶色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.04 (dd,  $J = 5.7, 9.2$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 2.7, 11.1$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.28-7.13 (m, 3H), 5.37 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 392 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1495, 1255, 1236, 1178, 1043, 1036, 1005, 843, 829  $\text{cm}^{-1}$

融点: 202-203  $^{\circ}\text{C}$

実施例 8: 2-(2', 4'-ジメトキシビフェニル-4-イル)-6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 8)

収率: 55%(エタノールで再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.05 (dd,  $J = 5.7, 8.9$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 2.7, 11.3$  Hz, 1H), 7.66-7.50 (m, 5H), 7.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.70 (d,

$J = 2.4$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 5.38 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

Mass (m/z): 404 ( $M^+$ )

IR (KBr): 1608, 1497, 1238, 1209, 1162, 1053, 1030, 1005, 833  $\text{cm}^{-1}$

融点: 205-207  $^{\circ}\text{C}$

【0117】

実施例 9: 6-フルオロ-2-(2'-ホルミルビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 9)

収率: 95% (エタノールで再結晶; 淡茶色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 10.00 (s, 1H), 8.10-7.95 (m, 3H), 7.81 (dd,  $J = 6.2, 7.3$  Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.65 (m, 4H), 5.41 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.54 (s, 3H)

Mass (m/z): 372 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1693, 1597, 1504, 1446, 1236, 1194, 1005, 829, 750  $\text{cm}^{-1}$

融点: 192-194  $^{\circ}\text{C}$

参考例 10 と同様にして、実施例 9 で得られる化合物 9 とそれぞれ対応するアミン試薬を用いて、以下実施例 10~14 を実施し、化合物 10~14 を得た。

実施例 10: 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-[2'-(メチルアミノ)メチルビフェニル-4-イル]キノリン (化合物 10)

収率: 11% (エタノールで再結晶; 淡茶色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.07 (dd,  $J = 5.9, 9.1$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 2.7, 11.3$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 5.41 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

Mass (m/z): 387 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1610, 1336, 1250, 1199, 1024, 1005  $\text{cm}^{-1}$

融点: 193-195  $^{\circ}\text{C}$

【0118】

実施例 11: 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-[2'-



(4-フェニルピペラジン-1-イル) メチルビフェニル-4-イル] キノリン  
(化合物 11)

収率: 52% (エタノールで再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.06 (dd,  $J = 5.9, 9.2$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 2.7, 10.8$  Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 5H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.18 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.75 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.38 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.09 (t,  $J = 4.3$  Hz, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (t,  $J = 4.3$  Hz, 4H)

Mass ( $m/z$ ): 518 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1599, 1504, 1497, 1452, 1352, 1228, 1189, 1007, 831, 764  $\text{cm}^{-1}$

融点: 154-156  $^{\circ}\text{C}$

実施例 12: 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-(2'-  
モルホリノメチルビフェニル-4-イル) キノリン (化合物 12)

収率: 65% (エタノールで再結晶; 淡茶色粉末)

$^1\text{H}$  NMR (遊離塩基として) ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.08 (dd,  $J = 5.9, 9.2$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 2.6, 11.1$  Hz, 1H), 7.67-7.54 (m, 6H), 7.40-7.33 (m, 3H), 5.39 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.54 (t,  $J = 4.3$  Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (t,  $J = 4.3$  Hz, 4H)

Mass ( $m/z$ ): 443 ( $M^+$ )

IR (KBr): 1614, 1261, 1250, 1124, 1024, 1018, 1007, 858, 849, 767  $\text{cm}^{-1}$

融点: 190-192  $^{\circ}\text{C}$

#### 【0119】

実施例 13: 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-[2'-  
(フェニルアミノ) メチルビフェニル-4-イル] キノリン (化合物 13)

収率: 37% (エタノールで再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.06 (dd,  $J = 5.9, 9.2$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 2.4, 11.3$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.51-6.48 (

m, 1H), 6.48 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.15 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H)

Mass (m/z): 449 (M+1)

IR (KBr): 1601, 1508, 1504, 1477, 1361, 1275, 1196, 1014, 1005, 837, 746  $\text{cm}^{-1}$

融点: 201-202 °C

実施例 14: 6-フルオロ-2-{2'-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチルピフェニル-4-イル}-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 14)

収率: 37% (エタノールで再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR (遊離塩基として) ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.07 (dd, J = 5.9, 9.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.7, 11.3 Hz, 1H), 7.67-7.50 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.42-7.29 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.35 (brs, 2H), 2.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H)

Mass (m/z): 417 (M+1)

IR (KBr): 2340, 1608, 1578, 1508, 1458, 1336, 1252, 1203  $\text{cm}^{-1}$

融点: 203-205 °C

### 【0120】

実施例 15: 6-フルオロ-3-メチル-2-([1, 1': 2', 1''-テルフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸メチル (化合物 15)

参考例 1 で得られた化合物 C 420 mg (0.97 mmol) を氷冷した塩化チオニル 6 mL にゆっくりと加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、塩化チオニルを留去し、トルエン 50 mL を加え、再び溶媒を留去した。得られた残渣に THF 20 mL を加え、氷冷下でメタノール 5 mL をゆっくりと加え、室温で 30 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製した後、メタノール-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物 (化合物 15) 136 mg (0.304 mmol) を淡茶褐色結晶として得た (収率 31%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.15 (dd,  $J = 5.4, 9.2$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 2.7, 9.2$  Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 7H), 7.29-7.16 (m, 7H), 4.06 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 448 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1734, 1699, 1653, 1558, 1540, 1522, 1508, 1473, 1458, 1223, 750  $\text{cm}^{-1}$

融点: 164-165  $^{\circ}\text{C}$

【0121】

実施例 16: 4-アセチル-6-フルオロ-3-メチル-2-([1, 1': 2', 1''-テルフェニル]-4-イル)キノリン (化合物 16)

アルゴン気流下、実施例 15 で得られた化合物 15 136 mg (0.304 mmol) を THF 10 mL に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、1.03 mol/L メチルリチウムのジエチルエーテル溶液 0.89 mL (0.91 mmol) をゆっくりと加えた。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液 2 mL を加え、室温まで昇温した後、水 100 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去し、得られた残渣をエタノールで再結晶することにより、標題化合物 (化合物 16) 85 mg (0.198 mmol) を淡茶褐色結晶として得た (収率 65%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.13 (dd,  $J = 5.7, 9.2$  Hz, 1H), 7.70 (dt,  $J = 3.0, 9.2$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.25 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.29-7.16 (m, 5H), 2.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 432 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1234, 1200, 1007, 831, 779, 766, 748  $\text{cm}^{-1}$

融点: 75-77  $^{\circ}\text{C}$

【0122】

実施例 17: 6-フルオロ-3-メチル-2-([1, 1': 2', 1''-テルフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボニトリル (化合物 17)

塩化ホスホリル 10 mL に、参考例 13 で得られる化合物 O 300 mg (0.65 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応終了後、塩化ホスホリルを留去し、トルエン 50 mL を加え、再び溶媒を留去した。得られた残渣に水 100 mL を加え、さらに飽和炭

酸水素ナトリウム水溶液を液性が中性になるまで加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層から溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製した後に、エタノール－水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物（化合物 17）95 mg(0.23 mmol)を淡茶褐色結晶として得た（収率35%）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.25 (dd,  $J$  = 5.3, 9.2 Hz, 1H), 7.82 (dt,  $J$  = 3.0, 8.9 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J$  = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.55–7.47 (m, 4H), 7.29–7.24 (m, 3H), 7.23 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.20–7.19 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 415 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1238, 1194, 989, 835, 766  $\text{cm}^{-1}$

融点: 153–155  $^{\circ}\text{C}$

### 【0123】

実施例 18 : 3, 4-ジメチルー7-フルオロ-2-([1, 1' : 2', 1'-テルフェニル]-4-イル)キノリン（化合物 18）

実施例 1 で得られた化合物 1 250 mg(0.60 mmol)を氷冷した塩化チオニル 10 mL にゆっくりと加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、塩化チオニルを留去し、トルエン 50 mL を加え、再び溶媒を留去した。得られた残渣に DMF 5 mL を加え、室温下で水素化ホウ素ナトリウム 30 mg (0.72 mmol) をゆっくりと加え、30 分間攪拌した。反応終了後、2 mol/L 塩酸を液性が酸性になるまでゆっくりと加え、さらに水 100 mL を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、水、各 100 mL で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製した後に、エタノール－水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物（化合物 18）152 mg(0.38 mmol)を白色結晶として得た（収率63%）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.09 (dd,  $J$  = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J$  = 2.6, 10.5 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.51–7.37 (m, 4H), 7.26 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.28–7.20 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 404 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1498, 1473, 1234, 1188, 1005, 746  $\text{cm}^{-1}$

融点: 194-195  $^{\circ}\text{C}$

【0124】

実施例 19: 6-フルオロ-2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジーン-1-イル]-3-メチルキノリン-4-カルボン酸メチル (化合物 19)

WO 97/00074に記載の方法で合成した化合物 G 330 mg (1.40 mmol) およびピリジン 125  $\mu\text{L}$  (1.54 mmol) を氷冷したジクロロメタン 10 mL に加え、さらにトリフルオロメタンスルホン酸無水物 264  $\mu\text{L}$  (1.54 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水 100 mL を加えた後、ジクロロメタン 200 mL で抽出した。有機層を飽和食塩水、水、各 100 mL で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣にアセトニトリル 45 mL を加え、2-メトキシフェニルピペラジン 296 mg (1.54 mmol) およびトリエチルアミン 390 mL (2.80 mmol) を順次加え、2時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し、ジクロロメタン 100 mL、水 100 mL を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水、水、各 100 mL で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製した後、エタノール-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物 (化合物 19) 206 mg (0.50 mmol) を白色結晶として得た (36% 収率)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.86 (dd,  $J = 5.4, 9.2$  Hz, 1H), 7.35 (dt,  $J = 2.7, 8.4$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 2.7, 10.0$  Hz, 2H), 7.06-6.89 (m, 4H), 4.06 (s, 3H); 3.90 (s, 3H), 3.48 (t,  $J = 4.3$  Hz, 4H), 3.28 (t,  $J = 4.3$  Hz, 4H), 2.44 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 410 ( $M+1$ )

IR (KBr): 2831, 2821, 1736, 1593, 1566, 1504, 1454, 1435, 1412, 1369, 1261, 1155, 1142, 1036, 1022, 1011, 752  $\text{cm}^{-1}$

融点: 128-129  $^{\circ}\text{C}$

【0125】

実施例 20: 6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-2-[4-(2-メトキシ

フェニル) ピペラジーン-1-イル] - 3-メチルキノリン (化合物 20)

LAH 122 mg (3.21 mmol) を氷冷した THF 20 mL に加え、実施例 19 で得られる化合物 19 580 mg (1.40 mmol) をゆっくりと加え、室温まで昇温し、1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷し、水 122  $\mu$ L、15% 水酸化ナトリウム水溶液 122  $\mu$ L および水 366  $\mu$ L を順次加えた後、室温まで昇温し、30 分間攪拌した。析出した結晶を濾別し、濾液に水 100 mL を加え、ジクロロメタン 200 mL で抽出した。有機層を飽和食塩水、水、各 100 mL で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製した後、エタノール-水混合溶媒で再結晶することにより、標題化合物 (化合物 20) 126 mg (0.33 mmol) を白色結晶として得た (24% 収率)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.86 (dd,  $J = 5.3, 9.2$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 2.6, 10.8$  Hz, 1H), 7.33 (dt,  $J = 2.6, 9.2$  Hz, 2H), 7.05-6.89 (m, 4H), 5.07 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (t,  $J = 4.0$  Hz, 4H), 3.28 (t,  $J = 4.0$  Hz, 4H), 2.55 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 382 ( $M+1$ )

IR (KBr): 1500, 1408, 1240, 1223, 1028, 1016, 833, 754  $\text{cm}^{-1}$

融点: 190-191  $^{\circ}\text{C}$

#### 【0126】

実施例 21: 2-(4-プロモフェニル)-6-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-3-メチルキノリン (化合物 21)

アルゴン気流下、DMF 5 mL とジクロロメタン 9 mL の混合液を  $-20^{\circ}\text{C}$  に冷却し、オキサリルクロリド 1.92 mL (20.73 mmol) のジクロロメタン 6 mL 溶液を、滴下漏斗を用いてゆっくりと加えた。20 分後、反応混合物に参考例 1 で得られる化合物 A 3.39 g (9.42 mmol) の DMF 5 mL 溶液および N-メチルモルホリン 2.07 mL (18.84 mmol) を、それぞれ順次滴下漏斗にてゆっくりと加えた。反応混合物を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 20 分間攪拌後、ヒドロキシベンゾトリアゾール・1 水和物 2.54 g (18.81 mmol) および N-メチルモルホリン 2.07 mL (18.84 mmol) を加え、室温まで昇温し、2 時間攪拌した。析出した結晶を採取し、水 20 mL で洗浄後、イソプロピルアルコール

ル200 mLに懸濁させた。懸濁液を50℃まで加温した後に、水素化ホウ素ナトリウム1.24 g(33.04 mmol)の水2 mL溶液を、ゆっくりと滴下した。50℃で1時間攪拌後、室温まで攪拌放冷し、析出した結晶を濾取することにより標題化合物(化合物21) 1.52 g(4.39 mmol)を白色結晶として得た(収率47%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 8.03 (dd,  $J$  = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J$  = 2.7, 11.1 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (dt,  $J$  = 2.7, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 5.38 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.95 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H)

Mass ( $m/z$ ): 346 ( $M^+$ )

IR (KBr): 1626, 1489, 1361, 1238, 1193, 1003, 831  $\text{cm}^{-1}$

融点: 222-224℃

#### 【0127】

##### 製剤例1:錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

処方	化合物12	20 mg
	ラクトース	143.4 mg
	馬鈴薯デンプン	30 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
		<hr/>
		200 mg

#### 【0128】

##### 製剤例2:カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製する。

処方	化合物1	20 mg
	アビセル	99.5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
		<hr/>
		120 mg

#### 【0129】

##### 製剤例3:注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

処方	化合物 19	2 mg
	精製ダイズ油	200 mg
	精製卵黄レシチン	24 mg
	注射用グリセリン	50 mg
	<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72mL</u>
		2.00mL

### 【0130】

#### 【発明の効果】

本発明により、PDE10A阻害作用を有し、PDE10Aの機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病等の神経疾患、ジスキネジア、性機能不全、糖尿病、虚血性心疾患、高血圧、炎症性疾患、消化器疾患、アレルギー性疾患、骨粗鬆症、痛み、悪性腫瘍等）に対する予防および／または治療に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10A阻害剤が提供される。また、PDE10Aの機能亢進に由来する各種疾患に対する予防および／または治療に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

### 【0131】

#### 【配列フリーテキスト】

配列番号1－人工配列の説明：合成DNA

配列番号2－人工配列の説明：合成DNA

配列番号3－人工配列の説明：合成DNA

配列番号4－人工配列の説明：合成DNA



【0132】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD

<120> PHOSPHODIESTERASE INHIBITERS

<130> H13-1844K7

<140>

<141>

<160> 4

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 1

ctgctgattg cgtgtctgtg

20

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 2

caagatgagg atctgtaggt g

21

<210> 3

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 3

gatcccgcca ccatggacta caaggacgat gacgacaaga gcaggtac

48

<210> 4

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 4

ctgctcttgt cgtcatcgtc cttgtagtcc atggtggcgg,

40

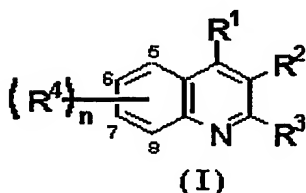
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 PDE10A阻害作用を有し、PDE10Aの機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病等の神経疾患、ジスキネジア等）に対する予防および／または治療に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE10A阻害剤を提供すること。また、PDE10Aの機能亢進に由来する各種疾患に対する予防および／または治療に有用なキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供すること。

## 【解決手段】

## 【化14】



[式中、nは1～4の整数を表し、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、-C(=Y)R<sup>9</sup>等を表し、R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル等を表し、R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基等を表し、R<sup>4</sup>はハロゲン等を表す]

上記式(I)で表されるキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするホスホジエステラーゼ10A阻害剤を提供する。

## 【選択図】 なし

特願 2002-185707

出願人履歴情報

識別番号

[000001029]

1. 変更年月日

1990年 8月 6日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

氏 名

協和醗酵工業株式会社

2. 変更年月日

2003年 4月 25日

[変更理由]

名称変更

住所変更

住 所

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

氏 名

協和醗酵工業株式会社